



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

ESTUDIO DE FILMS DE
ADMINISTRACIÓN VAGINAL

Autor: Nadia Aceituno Delgado

Tutor: María Dolores Veiga Ochoa

Convocatoria: Junio 2017

INDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
2.1 Vía de administración vaginal de medicamentos	5
2.2 Formas farmacéuticas de administración vaginal	6
3. OBJETIVOS	7
4. METODOLOGÍA	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
5.1 Composición de los films	9
5.2 Tipos de films	9
5.3 Fabricación de los films	10
5.4 Caracterización tecnológica de los films	11
5.5 Aplicaciones de los films	14
5.6 Aceptabilidad	17
6. Conclusiones	17
7. Bibliografía	18

1.RESUMEN

La vía vaginal para administración de medicamentos, aunque es una vía bastante explorada, aún no es muy utilizada en comparación con otras como la oral o parenteral. Sin embargo, es una buena alternativa a éstas debido a que se puede conseguir tanto una acción local como sistémica de los mismos.

Es por esto que, aunque ya existen muchas formas farmacéuticas destinadas a la administración de fármacos por esta vía (geles, comprimidos, anillos intravaginales, óvulos...), muchos autores se han aventurado a crear y desarrollar una nueva alternativa como son los films.

Los films son unas láminas de pequeño tamaño, flexibles, formadas por diversos polímeros y otros excipientes, destinados a ser introducidos en la vagina. Pueden contener diversos tipos de principios activos y por tanto están enfocados a combatir muchos tipos de enfermedades, e incluso a prevenirlas.

Son fabricados a partir de dos métodos, aunque el más utilizado es el denominado método de evaporación del disolvente, y esto es debido a que se utilizan bajas temperaturas durante su proceso. Una vez que han sido fabricados, tienen que pasar una serie de controles y ensayos tanto químicos, como físicos y mecánicos, para asegurar la calidad, la eficacia y la seguridad de los mismos.

Después de diversos ensayos clínicos realizados sobre mujeres, se ha llegado a la conclusión de que es una forma de dosificación muy valorada y aceptada por las mismas y de mayor preferencia sobre las formas de administración vaginal tradicionales, permitiendo así poder continuar desarrollando, investigando y de esta forma mejorarlos en el futuro.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La vagina es el órgano reproductor femenino y se ha descrito como un canal fibromuscular elástico que conecta el cuello uterino con el vestíbulo. El canal vaginal mide alrededor de 7-15 centímetros de longitud, posee una anchura mayor a nivel cervical que va disminuyendo según avanza el canal vaginal y un espesor de 150-200 micrómetros, que variará en función de diferentes factores (edad, actividad hormonal, menopausia...) (1-3).

La pared vaginal está constituida por cuatro capas celulares; la más superficial es la capa epitelial (formada por un epitelio escamoso estratificado no secretor) a continuación, se localiza la lámina propia (formada principalmente por tejido conectivo, con canales vasculares y linfáticos que drenan dentro de la vena ilíaca interna), la tercera capa es la capa muscular (posee tejido conectivo y grandes plexos sanguíneos) y una última capa es la túnica adventicia (formada por tejido conectivo y vasos sanguíneos) (4).

Aunque no hay glándulas secretoras en la mucosa vaginal, el epitelio está recubierto por una fina capa de fluido vaginal, el cual está formado por una mezcla de fluido endometrial, moco cervical y secreciones vestibulares. Además, contiene células inmunes, epiteliales y residuos de orina. Por otro lado, su composición química está formada principalmente por agua y una pequeña cantidad de mucina, derivada del mucus cervical, la cual aporta propiedades adhesivas y lubricantes al fluido. Pero esta composición puede estar influenciada por cambios cíclicos y hormonales (1, 5).

El pH vaginal normal tiene un valor comprendido entre 3,5-4,5. Es importante mantener un pH ácido ya que es una característica importante que influye en la absorción de fármacos y se consigue mantener gracias a la presencia de la microflora vaginal, la cual está formada principalmente por lactobacillus. Estas bacterias son las encargadas de la producción de ácido láctico a partir del metabolismo del glucógeno proveniente de las células epiteliales descamadas. La presencia de estas bacterias es beneficiosa para la salud vaginal debido a dos causas; la primera es que compiten con otros microorganismos exógenos por los nutrientes y, además, también producen peróxido de hidrógeno que es tóxico para dichos patógenos evitando así su colonización y a su vez, la aparición de infecciones (4). La cantidad de glucógeno de las células epiteliales de la

vagina está influenciado por los niveles de estrógenos, por tanto, después de la menopausia, al disminuir dichos niveles, se pierden las condiciones ácidas. Pero además hay otros factores que también pueden alterar el pH vaginal como la edad, la presencia de mucus cervical, las relaciones sexuales (ya que el semen tiene un valor de pH básico), las infecciones o las etapas del ciclo menstrual (1, 2).

2.1 VÍA DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL DE MEDICAMENTOS

Las vías de administración más utilizadas tradicionalmente son la vía oral o parenteral para lograr un efecto sistémico y la vía tópica para un efecto local. Pero en la actualidad la vía vaginal está asumiendo un importante enfoque como alternativa a las vías tradicionales ya que puede lograr ambos efectos, tanto local como sistémico.

La biodisponibilidad de los medicamentos administrados por esta vía va a depender de varios factores citados anteriormente como el pH, el espesor del epitelio vaginal y la composición del fluido vaginal.

Existen una serie de ventajas e inconvenientes de la vía vaginal sobre el resto de vías de administración.

- **Ventajas sobre la vía oral:** Evita el metabolismo hepático y su denominado “efecto de primer paso”, y la degradación enzimática producida por el tracto gastrointestinal, presenta una elevada absorción de fármacos de bajo peso molecular, y no produce irritación de la mucosa gastrointestinal ni genera problemas de absorción en presencia de alimentos u otros medicamentos.
- **Ventajas sobre vías con mucosas:** Presenta una densa red de vasos sanguíneos y una gran área de superficie que facilita una buena absorción sistémica, tiene un mayor tiempo de residencia que permite el uso de regímenes de dosificación prolongados y unas dosis diarias menores y favorece una elevada penetración, facilitando la administración de muchos compuestos bioactivos, péptidos y proteínas.
- **Ventajas sobre vía parenteral:** No es una ruta invasiva, por tanto, no produce daño en su administración, generando el mismo efecto y está más facilitada su auto aplicación.
- **Inconvenientes:** Tiene un uso limitado basándose en el sexo femenino, en

función de la forma farmacéutica vaginal que se utilice tiene mayor o menor aceptación, puede producir irritación local. La concentración de niveles de estrógenos puede influir en la permeabilidad de la membrana vaginal y a su vez en la farmacocinética de los principios activos diseñados para aportar una acción sistémica. Por otro lado, el fluido vaginal al disminuir con la edad, la presencia de un mucus cervical grueso (efecto barrera) y un pH elevado, puede influir en la absorción vaginal de los fármacos. Por otro lado, un fluido vaginal elevado puede realizar un “efecto lavado” y eliminar parte del fármaco administrado (5, 6). Todos estos inconvenientes hay que tenerlos muy en cuenta en el momento de realizar la formulación vaginal.

Esta vía tradicionalmente ha sido utilizada para la administración de anticonceptivos y de medicamentos para tratar infecciones vaginales. En la actualidad se está ampliando su uso a la administración de muchas otras moléculas como antivirales, anti protozoarios, anti fúngicos, agentes espermicidas, hormonas, prostaglandinas etc (6).

Además, y debido a dichas ventajas muchos medicamentos que han sido utilizados mediante su administración por vía oral, a su vez se están investigando y desarrollando para administrarlos por vía vaginal y así conseguir un uso diferente de los mismos.

Por ejemplo; misoprostol es utilizado por vía oral para prevenir úlceras gastroduodenales asociadas al uso de AINES y por vía vaginal es utilizado como inductor del parto a término o incluso como abortivo (4).

2.2 FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL

Existen numerosas formas farmacéuticas de administración vaginal y se pueden clasificar en función de su estado físico:

- **Formulaciones líquidas:** soluciones y duchas vaginales
- **Formulaciones semisólidas:** geles, espumas y cremas,
- **Formulaciones sólidas:** comprimidos, cápsulas, óvulos, films, anillos intravaginales, y esponjas (3, 6).

Sobre las formas tradicionales de administración vaginal (cremas, gel, comprimidos) se ha observado limitaciones como tener un tiempo de residencia del principio activo en el lugar de acción relativamente corto, y esto es debido principalmente al “efecto lavado”

del propio canal vaginal requiriendo múltiples dosis diarias para asegurar el efecto terapéutico deseado (7). Por tanto, el desafío principal del diseño de las formas de administración vaginal es la capacidad de establecer algunos criterios funcionales como la dispersión del producto a lo largo de toda la extensión de la vagina, aumentar el tiempo de residencia del principio activo sobre la mucosa, desarrollar las propiedades fisicoquímicas adecuadas para asegurar una correcta interacción con el medio vaginal, así como una correcta liberación del principio activo (6).

Este trabajo se va a centrar únicamente en el desarrollo de los films de administración vaginal, los cuales presentan una serie de ventajas e inconvenientes sobre las otras formas farmacéuticas de administración vaginal.

- **Ventajas:** Son discretos, no necesitan un aplicador para introducirlos en la vagina, son una opción válida para administrar principios activos degradables en soluciones acuosas, son resistentes frente a contaminaciones bacterianas, pueden ser formulados para una liberación inmediata del principio activo, no presentan pérdidas de fármaco, produce pocos efectos secundarios y son baratos.
- **Inconvenientes:** Pueden producir irritación local, la absorción puede depender de la hidratación local y la uniformidad de distribución es un parámetro a considerar (8).

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una rigurosa revisión bibliográfica con el fin de obtener un exhaustivo estudio sobre los films de administración vaginal, su desarrollo y aplicación en la medicina como una alternativa a otras vías de administración tradicionales. Pudiendo facilitar así la prevención y/o curación de determinadas enfermedades fuertemente arraigadas en países sin recursos ya que su desarrollo tecnológico y fabricación son económicos.

4. METODOLOGÍA

Se ha procedido a realizar una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con los films de administración vaginal ya que su estudio es el objeto principal de este trabajo. Se han seleccionado aquellos artículos en los que se describen sus características y propiedades tecnológicas, así como los procesos de fabricación y sus componentes. Se ha empleado como base de datos PubMed, Medline, NCBI y diversos buscadores de artículos online.

Así, en primer lugar, se ha estudiado la vía de administración vaginal analizando las ventajas y/o inconvenientes en comparación con otras vías más tradicionales y, por otro lado, se han estudiado el desarrollo y caracterización en profundidad de los films vaginales.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los films son formas farmacéuticas sólidas y flexibles, de administración de medicamentos de forma rectangular con una superficie suave y homogénea con unas medidas aproximadas de 5 centímetros de ancho y 10 centímetros de longitud.

Estas formulaciones tienen que poseer una propiedad fundamental que es la mucoadhesión. La bioadhesión se define como “el estado en el que dos materiales, de los cuales al menos uno tiene que ser biológico en la naturaleza, se mantienen unidos a través de fuerzas interfaciales durante periodos largos de tiempo” (7). Sin embargo, cuando la interacción se produce entre un polímero sintético o natural y una superficie de mucina formando una red, se aplica el término de mucoadhesión. Esta propiedad se consigue gracias al uso de polímeros hidrosolubles en su formulación, los cuales tienen la capacidad de hincharse al entrar en contacto con el medio acuoso (mucus) y consiguen aumentar el tiempo de residencia del fármaco en el lugar de acción.

Por otro lado, son fácilmente reproducibles a gran escala y a bajo coste permitiendo además estabilizar principios activos susceptibles de degradarse en medios acuosos y/o principios activos termolábiles.

Además, un objetivo importante a intentar conseguir, es la obtención de una liberación prolongada del principio activo y para ello se combinan diferentes capas o bien, o se han incorporado polímeros con un índice hinchamiento y una degradación controlables (6).

5.1 COMPOSICIÓN DE LOS FILMS

Los films se formulan a partir de diversos componentes como los principios activos y excipientes, los cuales se detallan a continuación:

- **Polímeros hidrosolubles**: son los responsables de aportar la estructura física y la capacidad mucoadhesiva al film. No deben ser tóxicos, ni irritantes, tienen que ser carentes de impurezas, deben poseer buenas propiedades humectantes, buena capacidad de esparcimiento y ser baratos.

Entre éstos encontramos polímeros de diversa naturaleza y propiedades químicas diferentes como los polímeros naturales (**quitosano, pectinas, carragenanos, tragacanto, alginato sódico y derivados del ácido hialurónico**), polímeros semisintéticos (**derivados de celulosa: hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa**) y polímeros sintéticos (**carbopol, policarbofil y polímeros tiolados**) (9).

- **Plastificantes**: son los responsables de aportar flexibilidad al film y aseguran la textura óptima. Los más usados son el **polietilenglicol, glicerina**, o una mezcla de ambos.

- **Agentes disgregantes**: son excipientes que se añaden de forma opcional a la formulación y son los responsables de mejorar la velocidad de disolución del film, la cual a su vez es inversamente proporcional al peso molecular de los polímeros empleados (6).

5.2 TIPOS DE FILMS

En función de la velocidad de disolución se pueden clasificar los films en tres tipos:

1. Films mucoadhesivos de rápida desintegración, son aquellos que liberan moléculas o partículas rápidamente.
2. Films mucoadhesivos no desintegrables, que se pueden combinar con los films de rápida desintegración con el fin de poder controlar el tiempo de residencia
3. Films mucoadhesivos de desintegración media (11).

5.3 FABRICACIÓN DE FILMS

Existen dos métodos de fabricación de films:

1) Método de evaporación del disolvente (“solvent-casting”): inicialmente hay que preparar lo que se denomina “masa del film” y para ello se disuelve o dispersa el principio activo y los excipientes seleccionados en un disolvente adecuado, se mezcla y se forma una masa homogénea.

Una vez sintetizada la masa, se extiende sobre una superficie plana que permita una distribución equitativa del producto sobre la superficie, facilitando la evaporación del disolvente. Posteriormente se procede al secado de la masa, el cual se puede realizar a temperatura ambiente, o bien por calor directo en estufa.

Una vez seco, o bien se corta directamente el producto obtenido, o alternativamente se trasvasa sobre moldes para definir el tamaño deseado del film y finalmente se acondiciona individualmente en un embalaje adecuado que proporcione unas condiciones de almacenamiento óptimas del film (6).

2) Método de extrusión con calor (“hot-melt extrusion”): Los componentes secos, son calentados y homogeneizados a través de un tornillo extractor hasta su fusión. Una vez que se ha fundido el material, es forzado a salir por una boquilla de extrusión plana, aportando la forma deseada al film. (el espesor y la resistencia del film pueden variar debido a la acción de los rodillos de elongación mientras el material aún está caliente). Una vez se ha obtenido la forma deseada, se procede al secado, al corte y al acondicionamiento del film para su posterior almacenamiento (10).

El inconveniente de este método es que se utilizan temperaturas elevadas y, por ende, este método no se selecciona para preparar films que contengan principios termolábiles ya que se produce su degradación.

A su vez, hay una serie de parámetros que hay que considerar durante el desarrollo del film, como el grado de hidratación en un volumen limitado de fluido corporal, el mecanismo de liberación del fármaco (difusión primaria después de la hidratación), el diseño del sistema (unicapa/multicapa, cesión rápida o cesión rápida seguida de cesión sostenida) y el tamaño, la tolerabilidad local de la mucosa vaginal, el contenido de humedad del film, requisitos del embalaje y las propiedades mecánicas del film debido a

las diferentes condiciones climáticas (11).

5.4 CARACTERIZACIÓN TECNOLÓGICA DE LOS FILMS

Una vez fabricados los films tienen que pasar severos controles de calidad, seguridad, (toxicidad aguda y crónica ya que algunos films poseen elevados tiempos de residencia sobre la mucosa vaginal) y eficacia del producto.

Los siguientes ensayos in vitro de caracterización tecnológica son los más importantes que se realizan y evalúan las propiedades físicas, químicas y mecánicas de los films (6):

- **Caracteres organolépticos:** *apariencia, color, olor y transparencia* son los parámetros más importantes a evaluar.
- **Ensayos físicos:**
 - ✓ ***Espesor:*** se mide a través de un calibre y se determina el valor medio de cinco medidas de diferentes zonas del film (en el centro y en las esquinas del film).
 - ✓ ***Morfología:*** es la evaluación visual de la superficie del film a través de microscopía electrónica de barrido.
- **Ensayos químicos:**
 - ✓ ***Contenido de humedad:*** se determina a partir del peso del film, antes y después del proceso de secado (análisis termogravimétrico). La diferencia de peso está relacionada con la pérdida de agua. Es un parámetro importante a controlar, para prevenir la sequedad total del film.
 - ✓ ***Índice de hinchamiento:*** es la capacidad que tiene el film para hidratarse. Es otro parámetro importante a cuantificar debido a que es crucial para analizar el comportamiento bioadhesivo del film ya que tiene una gran importancia en la estabilidad y en el perfil de liberación del fármaco. Es un parámetro que evalúa, con el tiempo, el aumento del peso del film después de sumergirlo en un fluido vaginal artificial (VFS) creado para estos tipos de ensayos. Se calcula utilizando la siguiente fórmula;

$$\text{Índice de hinchamiento} = \frac{P_t - P_0}{P_0}$$

Siendo: P_t el peso del film en un tiempo determinado y P_0 el peso del film a tiempo 0.

✓ **Determinación del contenido de principio activo:** se realiza una prueba de uniformidad del contenido entre films de un mismo lote, para asegurar que todos los films tienen un contenido similar y uniforme del principio activo. Para ello se toma una muestra del film que represente cinco regiones diferentes del mismo y se analizan.

✓ **Viscosidad y pH:** se realizan en la fase de formulación en gel y para su medida se utiliza un viscosímetro y un pH-metro respectivamente. La viscosidad está relacionada con el tiempo de residencia del fármaco en el lugar de acción y por esto es importante en la formulación. Sin embargo, una elevada viscosidad no permite una buena uniformidad del principio activo en el film. En cuanto al pH, es un parámetro crucial a determinar en los films ya que hay que evaluar la capacidad tamponante, y además de tener un pH adecuado el film, tiene que tener la capacidad de mantenerlo.

✓ **Desintegración del film:** se mide la velocidad de erosión del film. Las muestras se sumergen en VFS en un agitador orbital, las cuales se van desintegrando y eliminando en determinados tiempos. Las muestras se secan antes de determinar su peso. Las velocidades de desintegración se calculan para cada tiempo a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de desintegración} = 100 - (P_p - P_s) \times \frac{100}{P_p}$$

Siendo P_p es el peso original del film y P_s es el peso del film seco después del proceso de erosión.

✓ **Liberación del principio activo:** se basa en la cuantificación de la cantidad de principio activo liberado por el film en contacto con el VFS, bajo agitación a 37°C. Se toman diferentes muestras en cortos intervalos de tiempo y se analiza el contenido de fármaco.

✓ **Tiempo de residencia (mucoadhesividad):** se cuantifica las fuerzas de interacción entre las formulaciones poliméricas y la mucosa. La retención del fármaco en el film se determina a través de un sistema vaginal dinámico artificial y se mide la evolución del peso de la formulación o la cantidad de fármaco que disminuye en función del tiempo. La mucosa vaginal animal se

monta en una pendiente (con un ángulo de 30°), el film se coloca sobre la mucosa que se humedece continuamente con el fluido vaginal artificial y se deja caer bajo la influencia de la gravedad.

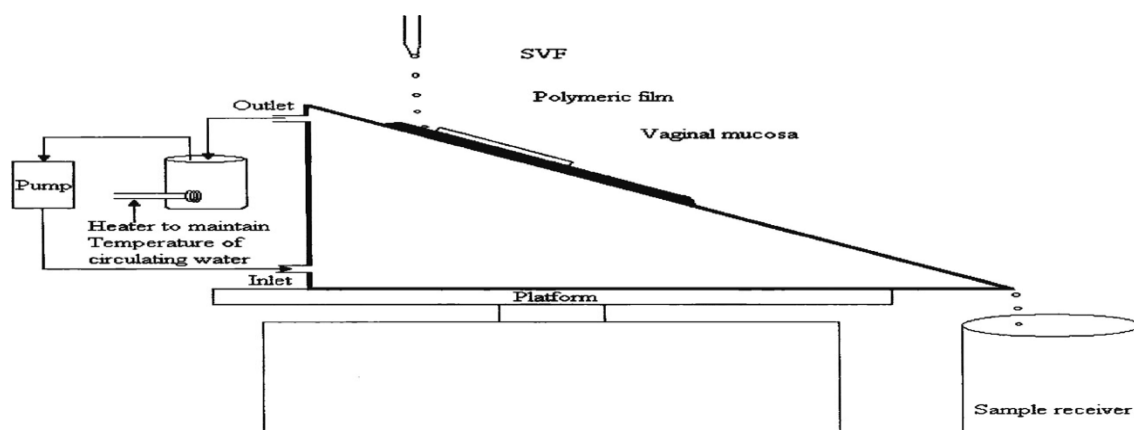


Figura 3. Diagrama esquemático del sistema vaginal dinámico simulado para la retención ex vivo de Medición de fármacos (6).

- **Ensayos mecánicos:**

✓ **Resistencia a la tracción:** se mide a partir de analizadores de textura. La resistencia máxima a la tracción es la fuerza por unidad de área de sección transversal requerida para romper el film. Se registra la carga en el momento de la ruptura y se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Resistencia a la tracción } (\sigma) = \frac{\text{Fuerza o carga } (F)}{MA}$$

Siendo F, la carga máxima en Newtons y MA es el área de sección transversal mínima del film.

✓ **Elasticidad:** se calcula el porcentaje de elongación y se realiza estirando el film hasta la rotura del mismo. (6)

5.5 APLICACIONES DE LOS FILMS VAGINALES

En la actualidad existen numerosas patentes de films, cuyas aplicaciones son principalmente anticonceptivas, microbidas y antimicrobianas. En la mayoría de estas patentes se incluyen polímeros bioadhesivos (principalmente carbómeros y polímeros de celulosa) cuyos objetivos es intentar obtener una retención prolongada, una promoción del cumplimiento de los films, una buena aceptación por parte de las mujeres y una buena eficacia.

ANTICONCEPTIVOS

El primer film anticonceptivo que se formuló, contenía *Nonoxynol-9 (N-9)* que es un potente agente espermicida y lo denominaron “film anticonceptivo vaginal” (VFC), pero se observó que producía irritación en la mucosa vagina y además se recomendó su uso simultáneo con otros dispositivos anticonceptivos para obtener una eficacia total (12). Por tanto, y a partir de éste se han ido creando nuevas y mejores fórmulas anticonceptivas como los films de *Allendale-N-9*, que han demostrado ser más eficaces y más seguros que VFC en un estudio postcoital de fase I desarrollado por Mauck y col. (13). Estos mismos autores, realizaron posteriormente otro estudio postcoital de fase I, donde se estudió otro film que contenía *Allendale-BZK*, (con cloruro de benzalconio), que es un inmovilizador de espermatozoides, obteniendo también mejores resultados en cuanto seguridad, eficacia y aceptabilidad a VFC (14).

MICROBICIDAS

Se han fabricado múltiples films que contienen antivirales, como el film de *poliestireno sulfonato sódico* (PSS) diseñado por Garg y col (15) que es un nuevo anticonceptivo antimicrobiano no citotóxico que ya ha sido estudiado en forma de dosificación en gel y ha demostrado ser seguro en ensayos clínicos de fase I y se obtuvieron resultados como espermicida y como antimicrobianos frente a VIH y VHS. Además, se demostró que son seguros al no ser citotóxicos para las células huésped y no interfiriendo sobre la microflora vaginal normal.

Neurath y col (16) desarrollaron los films de *acetato de celulosa 1,2 bencenodicarboxilato* (CAP) y estudiaron su efecto sobre la transmisión de la infección por cepas de VIH-1, obteniendo buenos resultados sobre el mismo, y además sobre

VHS-1 y VHS-2.

Otros films antirretrovirales son los de *alcohol polivinílico* que contiene *pirimidindidona IQP-0528* (son estables durante 12 meses, no tóxicas y eficaces frente VIH-1 en concentraciones nanomolares), los de *dapavirina* (un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa) que han sido desarrollados por Akil y col. (17) compuestos por alcohol polivinílico, HPMC, polietilenglicol, propilenglicol y glicerina. Se han obtenido buenos resultados en cuanto a su capacidad anti-VIH y en cuanto a estabilidad (18 meses).

Además de los films antivirales, también se han fabricado films que contienen *probióticos bacterianos vivos*, los cuales se depositan sobre el epitelio vaginal proporcionando así un entorno protector duradero frente diversas enfermedades como vaginosis bacteriana y otras enfermedades de transmisión sexual. Estos probióticos, se conservaron mediante una técnica innovadora que permite la sublimación simultánea, la ebullición y la posterior evaporación de un estado parcialmente congelado, siendo una alternativa a la liofilización convencional (que resulta a menudo ineficaz sobre estos compuestos) (6).

NANOMICROBICIDAS

En la actualidad, se están investigando y desarrollando nuevos enfoques tecnológicos en el diseño de los films para la terapia contra el VIH como la introducción de *nanopartículas* cargadas con antirretrovirales incluyéndolas en los mismos, debido al gran interés generado sobre esta forma de administración de fármacos. La inclusión de nanopartículas tiene una serie de características ventajosas como la capacidad de mejorar la solubilidad, controlar la liberación, proteger los principios activos lábiles, mejorar la seguridad y la actividad del fármaco.

Además, también se optimizan la distribución, la retención y las interacciones del fármaco con VIH.

Los nanomicrobicidas, se pueden definir como nanosistemas o nanotransportadores para moléculas activas con dicha actividad, siendo los dendrímeros un ejemplo de nanosistema ampliamente estudiado y con gran relevancia, sin embargo, incorporarlos a los films es un proceso complicado.

En cuanto a los nanotransportadores, las más vanguardista son las nanopartículas poliméricas (NPs) (18). Éstas se pueden incorporar a los films durante su proceso de fabricación mediante el método de evaporación de disolvente antes del secado del mismo, aunque también se pueden incorporar a los films previamente preparados.

Algunos films microbicidas con nanopartículas incorporadas son por ejemplo, el desarrollado por Srinivasan y col (19) que contiene un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (IQP-0528) y después de diversos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos se obtuvieron resultados más satisfactorios en cuanto a las concentraciones inhibitorias en comparación con un film convencional.

Gu y col (20), han propuesto un film de rápida disolución fabricado a partir de PVA/lambda carragenano que contiene nanopartículas cargadas con siRNA, que es muy lábil, para actuar contra la proteína SNAP-23 (proteína huésped relacionada con la exocitosis de VIH). Estos films se evaluaron únicamente in vitro, pero los datos obtenidos han sido satisfactorios frente a VIH.

ANTIMICROBIANOS

Por otro lado, también se han diseñado films que contienen antibióticos, antifúngicos y antiprotozoarios, para combatir diversas infecciones urogenitales como el film bioadhesivo de *itraconazol* diseñado para la candidiasis vaginal (21) el cual tiene buenas propiedades mecánicas, no son citotóxicos y respetan la flora vaginal.

Hani y col. han desarrollado un film de metronidazol diseñado para tener un tiempo de retención en la mucosa vaginal prolongado, formulado con quitosano y derivados de celulosa. A través de diversos ensayos de caracterización, se ha demostrado que son films de liberación prolongada (22).

Como tratamiento eficaz para la vaginosis bacteriana se ha propuesto y evaluado formulaciones de films con *fosfato de clindamicina*. Éstos han sido fabricados con polímeros de hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carragenina y tras ser evaluado se han obtenido buenos resultados, en cuanto a eficacia y seguridad del mismo (23).

5.6 ACEPTABILIDAD

Al desarrollar una nueva forma farmacéutica, hay que tener muy en cuenta la opinión del consumidor al que va dirigido, en este caso las mujeres, ya que va a afectar a la adherencia al tratamiento mediante esta forma de administración.

Aunque los datos obtenidos sobre la aceptabilidad de los films de administración vaginal son aun escasos, los pocos estudios publicados aportan datos favorables, ya que indican que los films son mejor aceptados que otras formas farmacéuticas como los geles, comprimidos, óvulos o supositorios, entre otros, debido a sus múltiples ventajas como su fácil aplicación y manipulación, su manejabilidad, y su sencillo almacenamiento. Sin embargo, se han detallado ciertas dificultades al insertarlo dentro de la vagina debido a que se quedan adheridos a los dedos generando una incomodidad como aspecto negativo de los mismos (6).

6. CONCLUSIONES

Al término de esta revisión bibliográfica, se puede concluir que los films de administración vaginal, son un tipo de forma farmacéutica que se postulan para ser una firme alternativa frente a otras, tanto para la vía vaginal como para otras vías de administración. Esto es debido a que son cómodos, fáciles de utilizar, tienen buena aceptabilidad por parte del género femenino, son seguros y eficaces, se pueden adjuntar principios activos de diversa naturaleza y termolábiles, son fáciles de fabricar y son baratos.

En cuanto a los films que contienen nanopartículas, se puede concluir que los diversos estudios que se han realizado, apoyan que los films que pueden ser sistemas adecuados para la administración de microbicidas con diferentes perfiles de solubilidad y que proporcionan niveles de protección durante tiempo más largos, aunque aún quedan muchas opciones por explorar en este novedoso campo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Neves J das, Palmeira-de-Oliveira R, Palmeira-de-Oliveira A, Rodrigues F, Sarmento B. Vaginal Mucosa and Drug Delivery. En: Khutoryanskiy VV, editor. Mucoadhesive Materials and Drug Delivery Systems [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 21 de abril de 2017]. p. 99-132. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118794203.ch05/summary>
2. Valenta C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. Adv Drug Deliv Rev. 3 de noviembre de 2005;57(11):1692-712.
3. Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Gaspar C, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Studies and methodologies on vaginal drug permeation. Adv Drug Deliv Rev. 15 de septiembre de 2015;92:14-26.
4. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? Fertil Steril. julio de 2004;82(1):1-12.
5. de Araújo Pereira RR, Bruschi ML. Vaginal mucoadhesive drug delivery systems. Drug Dev Ind Pharm. junio de 2012;38(6):643-52.
6. Machado RM, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-De-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira R. Vaginal films for drug delivery. J Pharm Sci. julio de 2013;102(7):2069-81.
7. Acartürk F. Mucoadhesive vaginal drug delivery systems. Recent Pat Drug Deliv Formul. noviembre de 2009;3(3):193-205.
8. Adams JL, Kashuba ADM. Formulation, pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical microbicides. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. agosto de 2012;26(4):451-62.
9. 10.pdf [Internet]. [citado 7 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://globalresearchonline.net/journalcontents/v14-2/10.pdf>
10. Dissolving Films: Film Manufacture, Solvent-Cast Films, Extruded Films [Internet]. [citado 6 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2010/dissolving-films.html>
11. Garg S, Goldman D, Krumme M, Rohan LC, Smoot S, Friend DR. Advances in development, scale-up and manufacturing of microbicide gels, films, and tablets. Antiviral Res. diciembre de 2010;88 Suppl 1:S19-29.
12. World Health Organization. WHO/CONRAD technical consultation on nonoxynol-9, World Health Organization, Geneva, 9-10 October 2001: summary report. Reprod Health Matters. noviembre de 2002;10(20):175-81.
13. Mauck CK, Baker JM, Barr SP, Johanson WM, Archer DF. A phase I comparative study of three contraceptive vaginal films containing nonoxynol-9. Postcoital testing and colposcopy. Contraception. agosto de 1997;56(2):97-102.

14. Mauck CK, Baker JM, Barr SP, Abercrombie TJ, Archer DF. A phase I comparative study of contraceptive vaginal films containing benzalkonium chloride and nonoxynol-9. Postcoital testing and colposcopy. *Contraception*. agosto de 1997;56(2):89-96.
15. Garg S, Vermani K, Garg A, Anderson RA, Rencher WB, Zaneveld LJD. Development and characterization of bioadhesive vaginal films of sodium polystyrene sulfonate (PSS), a novel contraceptive antimicrobial agent. *Pharm Res*. abril de 2005;22(4):584-95.
16. Neurath AR, Strick N, Li Y-Y. Water dispersible microbicidal cellulose acetate phthalate film. *BMC Infect Dis*. 14 de noviembre de 2003;3:27.
17. Akil A, Parniak MA, Dezzuitti CS, Moncla BJ, Cost MR, Li M, et al. Development and Characterization of a Vaginal Film Containing Dapivirine, a Non- nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), for prevention of HIV-1 sexual transmission. *Drug Deliv Transl Res*. 1 de junio de 2011;1(3):209-22.
18. Neves J das, Sarmento B. Antiretroviral drug-loaded nanoparticles-in-films: a new option for developing vaginal microbicides? *Expert Opin Drug Deliv*. 3 de abril de 2017;14(4):449-52.
19. Srinivasan P, Zhang J, Martin A, Kelley K, McNicholl JM, Buckheit RW, et al. Safety and Pharmacokinetics of Quick-Dissolving Polymeric Vaginal Films Delivering the Antiretroviral IQP-0528 for Preexposure Prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. 20 de junio de 2016;60(7):4140-50.
20. Gu J, Yang S, Ho EA. Biodegradable Film for the Targeted Delivery of siRNA-Loaded Nanoparticles to Vaginal Immune Cells. *Mol Pharm*. 3 de agosto de 2015;12(8):2889-903.
21. Dobarra NB, Badhan AC, Mashru RC. A novel itraconazole bioadhesive film for vaginal delivery: design, optimization, and physicodynamic characterization. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(3):951-9.
22. Younus Pasha M, Bhat SR, Hani U. Formulation design and evaluation of bioadhesive vaginal films of metronidazole for vaginal candidiasis. *Lat Am J Pharm [Internet]*. 2012 [citado 14 de mayo de 2017];31, n.º 1. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10915/8433>
23. Dobarra N, Mashru R. Design and in vitro evaluation of a novel bioadhesive vaginal drug delivery system for clindamycin phosphate. *Pharm Dev Technol*. agosto de 2010;15(4):405-14.